



Quantification of aggregation behaviors in *Drosophila melanogaster* their underlying neuropeptides and brain areas

著者	奥野 琢人
号	17
学位授与機関	Tohoku University
学位授与番号	生博第392号
URL	http://hdl.handle.net/10097/00127798

東北大学第64号

博士論文内容の要旨及び 審査結果の要旨

生命科学第17集（課程博士）

（令和元年度授与）

東 北 大 学

令 和 元 年 度

氏名	おくの たくと		
学 位 の 種 類	奥野 琢人		
学 位 記 番 号	博士（生命科学）		
学位授与年月日	生博第392号		
学位授与の要件	令和2年3月25日		
研 究 科 , 専 攻	学位規則第4条第1項該当		
論 文 題 目	東北大学大学院生命科学研究科		
	（博士課程）生命機能科学専攻		
	Quantification of aggregation behaviors in <i>Drosophila</i>		
	<i>melanogaster</i> — their underlying neuropeptides and brain		
	areas （ショウジョウバエにおける集合行動の定量、および関		
	連する脳領域と神経伝達物質の同定）		
博士論文審査委員	（主査）	教授	谷本 拓
		教授	竹内 秀明
		助教	常松 友美

論文内容の要旨

集合行動 (Aggregation behavior) は、多くの種で広く観察されている社会性行動の一種である。このような個体間の社会的インタラクションは、捕食者からの回避行動に繋がり生存戦略として効果を発揮している。しかし、こうした集合行動を定量化する手法や、その神経回路基盤の解明は発展途上である。

本論文では、遺伝的操作が確立され、扱いやすいモデル生物であるキイロショウジョウバエを使用し、集合行動を定量化するための新しいメトリクス (Distance-Corrected Density) を提供する。また、このメトリクスを適用するため、ショウジョウバエをトラッキングするマシンビジョンソフトウェアの開発を行った。この定量化手法により、ショウジョウバエはランダム配置より有意に高い集合行動を示すことを明らかにした。

このメトリクスを使用して、Janelia Research Campus の Kristin Branson Lab によって行われた、2204 種類の神経網活性化行動実験 (18992 本の動画ファイル) の軌跡データを分析することにより、集合行動に関連する神経網を算出した。さらに同 K.Branson Lab によって提供されたハエ脳領域相関分析ソフトウェア (ハエ標準脳の 7065 領域と神経網活性化行動実験の結果を相関イメージ表示する) に算出結果を組み込み、集合行動と忌避行動の両方の動作に関連する脳領域の同定を行った。その結果、集合行動では触覚・嗅覚・味覚の感覚神経の入力領域に強い相関が現れ (図 1a)、忌避行動では視覚投射ニューロン標的神経領域に強い相関が見られた (図 1b)。

次に、生理的側面からこの集合行動がどのように行われるか追求した。その結果、野生型のハエ (Canton-S) は、断食時間に比例して集合の凝集度 (集合密度) が落ちていくことが観察された。この断食と神経ペプチドの多くが関連していることもあり、神経ペプチド変異体のハエ (17 種類) を用いたスクリーニング実験を行った。その結果、*Allatostatin-A* (*AstA*) 変異体のハエが満腹時にのみ有意に集合密度が低くなることが判明した。さらに *AstA* を分泌する神経細胞を活性化すると有意にハエが集合することが判明した。*AstA* の受容体である *Drosophila Allatostatin Receptor1* (*DAR1*) と *DAR2* についてもノックダウン実験を行い、*DAR1* ノックダウンにて集合密度が下がる傾向が見られた。これらの結果から、ハエは満腹に近いほど集合しやすく、満腹状態で分泌された神経ペプチド *AstA* は *DAR1*

にて受容され、集合行動を誘引していると考えられる。

AstA は多くの文献で睡眠を誘導すると示されており、集合行動と睡眠の関係についても分析を行った。アリーナに投入したハエは 10 匹では集合して睡眠の行動を示すが、1 匹では睡眠の行動が有意に落ちる。また、行動ごとに集合密度を分析

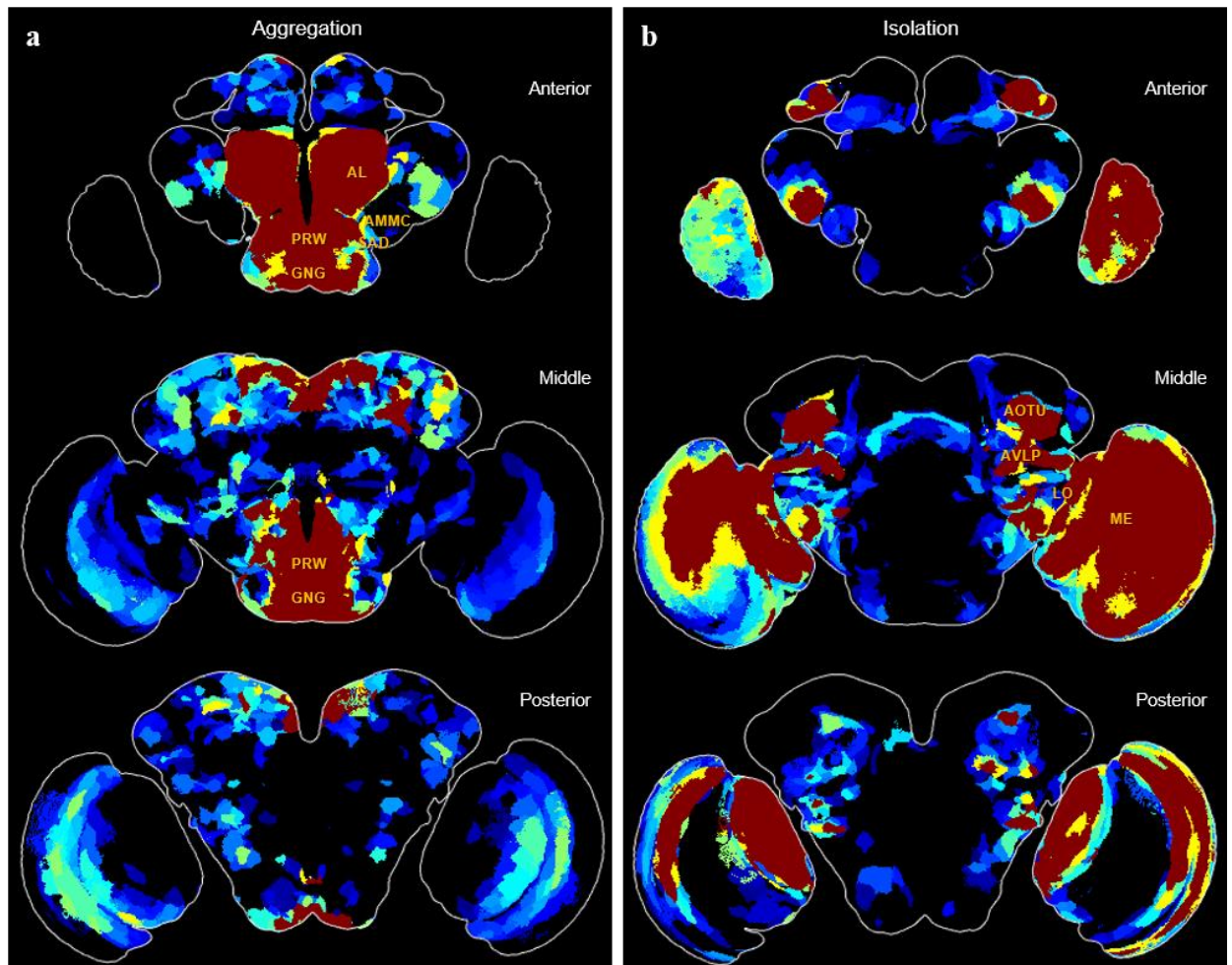


図 1 集合行動と脳領域の相関出力

すると Walk、Stop といった行動に比べ Sleep は有意に凝集度が高いことが示された。すなわち、複数の満腹なハエは睡眠行動を取るが、この行動時には集合密度が高いことが判明した。睡眠という行動は捕食されやすいリスクな行動であり、集合行動による Encounter Dilution や Attack Dilution 等の効果により捕食リスクを下げていると推察される。

本研究で提案された新しいメトリクス（Distance-Corrected Density）により集合行動を定量的かつセンシティブに検出することができ、その行動は神経ペプチド *AstA* と受容体 *DARI* を経由し断食や睡眠と密接に関連していることが示された。

論文審査結果の要旨

様々な動物種において、個体同士で集団を形成することは、重要な生存戦略のひとつである。個体の集合は、配偶機会の増加や捕食リスクの低下などの機能を持つと考えられている。このような「集合行動」は古くから生態学的研究の対象とされており、集団を定量するための数理的な解析手法も考案されてきた。しかし、こうした行動が脳内でどのように制御されているのか、その神経基盤については知見が乏しい。これを明らかにするためには、神経細胞の操作と集合行動における結果の因果関係から、神経回路の動作原理を導くことが重要である。

本研究は、自由行動下にある複数個体のショウジョウバエの行動を解析し、集合形成の神経メカニズムを明らかにすることを目的としている。情報科学研究科の橋本浩一教授らが開発したトラッキングソフトウェアを改良し、マシンビジョンと機械学習を用いることで、ビデオデータの取得から行動の自動検出に至るまでの一連のパイプラインを確立した。また、独自に構築したグループダイナミクスを記述する数理モデルに基づき、集合行動に関わる脳領域や神経ペプチドを同定した。

自由行動下のショウジョウバエは多様な行動パターンを示すが、その多くは非常に高速であり、かつ複数の行動要素により構成されるため、検出は技術的に困難であった。本研究は、これまで捉えることが難しいとされてきた集合行動の定量化に加えて、ショウジョウバエの強みである高度な遺伝学的ツールを組み合わせることで、その脳内処理メカニズムを解明しようとする挑戦的な試みである。奥野氏は自身が持つ情報工学のバックグラウンドを軸に、情報科学と神経科学を融合し、その一端を突き止めたことは特筆に値する。また、本研究で開発された行動検出系は、従来のものと比べて高速かつ高精度であり、他の用途にも活用可能な汎用性の高いリソースであると評価できる。

研究の技術的な側面に対する評価は、論文審査、最終試験を通し一貫して高かった。一方で、各種行動データの解釈や考察については、一面だけを評価するのではなく、より多角的な視野を備えることができれば学位の質も改善されるとの指摘も受けた。

以上の結果をまとめると、奥野琢人氏が自立して研究活動を行うに必要な高度の研究能力と学識を有することを示しており、最終試験も全員一致で合格とし、博士課程後期の修了を認めるに至った。したがって、奥野琢人提出の論文は、博士（生命科学）の博士論文として合格と認める。